

Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro"

INFORME DE CASOS

Necrólisis epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson. Presentación de dos casos significativos

Dr. Luis Cruz Vidal¹

Dr. Eric Prendes García²

Lic. Belkis González Santos³

RESUMEN

La necrólisis epidérmica tóxica es una reacción cutánea severa asociada con una elevada morbilidad y mortalidad. La clasificación actual de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis tóxica epidérmica depende del por ciento de superficie corporal total comprometida. Se presentan dos casos tratados con sulfaprim como antibiótico previo al ingreso por diferentes causas. Ambos pacientes desarrollaron manifestaciones cutáneo-mucosas que permitieron establecer el diagnóstico; además, conocimos los posibles factores desencadenantes y las complicaciones más frecuentemente presentadas. Estos síndromes resultan novedosos y de baja incidencia en la práctica médica, lo que nos motivó a realizar este informe.

DeCS:

SINDROME DE STEVENS-JOHNSON/quimioterapia
NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA/
diagnóstico
COMBINACION TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

SUMMARY

The toxic epidermal necrolysis is an accute cutaneus reaction associated with a high morbidity and mortality rate. The current classification of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis depends on the percent of total corporal surface affected. There are presented two cases treated with sulfaprim as previous antibiotic before the admission because of different causes. In both patients was observed a development of mucosa-cutaneus manifestations, which permitted to establish the diagnostics; moreover, we knew the unchain possible factors and most frequent presented complications. These syndromes are innovatives and have a low incidence in the medical practice, which motivated us to carry out this report.

MeSH:

STEVENS-JOHNSON
SYNDROME/chemotherapy
EPIDERMAL NECROLYSIS, TOXIC/
diagnosis
TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE
COMBINATION

INTRODUCCIÓN

La necrólisis epidérmica tóxica es una reacción cutánea severa asociada a una elevada morbilidad y mortalidad. La incidencia estimada de esta enfermedad en los Estados Unidos de América es de 0.4-1.2 casos por cada millón de habitantes, mientras que del síndrome de Stevens-Johnson es de uno a seis casos por cada millón de habitantes por año. Desde que Alan Lyell describió la enfermedad se ha avanzado considerablemente en su investigación.

Clasificación actual del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de la necrólisis epidérmica tóxica (NET).^{1,2}

Complejo SSJ-NET	{	- SSJ: compromiso < 10% SCT (superficie corporal total)
		- Transición SSJ-NET: compromiso del 10 al 30% SCT
		- NET: Compromiso > 30% SCT

En el Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro", en el período comprendido entre marzo-julio de 2007 fueron admitidos consecutivamente cuatro pacientes con estos diagnósticos. Ellos fueron valorados por un grupo multidisciplinario que incluyó al Departamento de Epidemiología Clínica y Fármaco-Epidemiología, los servicios de Dermatología, Caumatología y de Atención al Grave, que tuvieron en cuenta para su análisis la clasificación y el manejo, las diferentes variables clínico-epidemiológicas, así como las imágenes fotográficas. Se llegaron a las conclusiones, después de una revisión profunda y actualizada del tema, que permitieron crear una pauta en el manejo terapéutico de esta severa reacción farmacológica. Nos motivó a escribir el presente informe la poca frecuencia de la incidencia de estos procesos.

PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

Caso 1

Paciente CJE, masculino de 36 años (con historia de alcoholismo crónico), que es admitido en servicio de Medicina Interna con diagnóstico de sepsis urinaria. Se le indicó como tratamiento tabletas de sulfaprim de 480 mg. (2 tab. c/12 hrs.); luego de la primera dosis se constató en el examen físico la presencia de un eritema polimorfo importante con evolución tórpida, lesiones eritematosas papulosas en tronco y extremidades con ampollas en manos y pies, fundamentalmente con zonas decamativas y lesiones costrosas en mucosa oral; presentó además, fiebre de 38-39°C, taquicardia de 100 x mtos., hipotensión arterial de 100/50 mmhg, lengua edematosa enrojecida y polipnea (figuras 1, 2, 3). La necrólisis comprendía una extensión del 8% de la superficie corporal.

Exámenes complementarios:

- Hb: 12.1 g/l y 9.9 g/l
- Coagulograma: PlaQ: 80 x 10⁹
PlaQ: +/- 70 x 10⁹

Coágulo irretráctil

Plaq: 36×10^9

- T. coagulación: 4', 9'
- T. sangramiento: 1', 2'
- Leucograma: 3.4×10^9 l
- Leucopenia con monocitos en periferia
- Leucograma: 2×10^9 l PMN: 0.73, Linfo: 0.17, Linfo monocitarias 0.09
- Leucograma: 80×10^9 l PMN: 0.80, Linfo: 0.18, monocitos 0.02
- Tiempo de protrombina: c-14, p-16
- Glicemia: 4 mmol/l, 4.3 mmol/l
- Creatinina: 85 mmol/l, 107 mmol/l
- Ionograma: Cl: 100, RA: 22
- TPT con caolín: C: 26 P: + 120"
- Medulograma: Examen de periferia: macrocitosis, normocromia, leucopenia ligera 4.5×10^9 x l con predominio de linfocitos; trombocitopenia moderada 70×10^9 x l
- Conteo de reticulocitos: 2×10^3 x l

Durante su estadía cumplió tratamiento con vancomicina, ceftriaxona, hidrocortisona, vitaminas B1 y K y amikacina; tuvo una hidratación adecuada con reposición de los electrolitos y falleció por sepsis sobreañadida al décimo día de su ingreso.

Caso 2

Paciente MRC de 68 años, femenina, con historia de úlcera péptica gastroduodenal, que es admitida por lesiones ulceradas en mucosa oral y labios, las cuales comenzaron luego de la primera dosis de sulfaprim de 480 mg. (2 tab. c/12 hrs.); se le indicó tratamiento ambulatorio por presentar manifestaciones digestivas. En el examen físico se observaron lesiones eritemato-ampollosas ulceradas generalizadas en la piel, lesiones escamosas en cuero cabelludo (que no sobrepasan el límite del mismo), mucosas orales con exulceración y costras blanquecinas en la cara dorsal de la lengua, además de las uñas deslustradas, sin brillo y carcomidas (figuras 4, 5, 6). El área de extensión de la necrólisis alcanzó un 54% de superficie corporal comprometida. Los exámenes de laboratorio mostraron:

- Glicemia: 5.1 mmol/l.
- VSG: 35 mm/h.
- Creatinina: 123 mmol/l.
- CAE: 0.04×10^9 x l.
- TGP: 12 U/l.
- PFH: 2.2 U/l.
- Parcial de orina: aspecto turbio, trazas de albúmina y leucocitos (uno o dos por campos).

La paciente llevó tratamiento con hidratación, reposición de electrolitos, ciprofloxacino, hidrocortisona, nistatina en suspensión, difenhidramina, cimetidina y crema de aloe. Su evolución fue satisfactoria.

COMENTARIO FINAL

Tanto la necrólisis epidérmica tóxica como el síndrome de Stevens-Johnson constituyen enfermedades poco frecuentes en la práctica médica; sin embargo, son ellas verdaderas emergencias dermatológicas que pueden llevar al traste con la vida del paciente.³ Su aparición resulta independiente del sexo, la raza y la distribución geográfica. Hasta los días actuales se desconoce la patogenia de tales procesos, se da gran valor al componente inmunológico, sustentado por la presencia de linfocitos T CD4, T CD8, macrófagos, factor de necrosis tumoral y queratinocitos muertos por apoptosis en epidermis, dermis y en líquidos ampollares.^{4,5} La causa principal de la enfermedad descrita por nosotros fue el sulfaprim, que otros autores también lo consideran dentro de los antibióticos capaces de producir este daño, además de otros medicamentos como la dipirona, la carbamazepina y el alopurinol, que han sido responsables de múltiples casos de esta dermatopatía. Como ejemplo de estos dos últimos medicamentos se comprobó, en un estudio realizado en un hospital de Taiwán (desde 1988 al 2004), que la causa de SSJ fue la carbamazepina y de la NET fue el alopurinol.⁵⁻⁷ Vemos claramente como la sepsis, ya sea de vías urinarias o digestivas, desempeñó un papel importante en la patogenia.

Las lesiones eritematosas, ampollosas, escamativas de la piel y las mucosas, la toma del estado general y la fiebre formaron parte del cuadro clínico, lo que coincide con lo clásico de dichos procesos, que fue mostrado por otros estudios como el realizado en seis países de Europa desde abril de 1997 a diciembre de 2001; algunos de los factores de mal pronóstico como son las edades extremas de la vida, la leucopenia, la anemia y el grado de extensión de la superficie corporal afectada estuvieron presentes en los casos estudiados.⁸ En ambos, como medicación común, estuvo el uso de corticosteroides, antibióticos de amplio espectro, junto a una correcta reposición de líquidos, electrolitos y los cuidados de la piel, similar a lo informado en otros estudios, los cuales además, dan valor al uso del intacglobin como parte de la terapéutica a emplear en estos casos.^{3,4,9}

A pesar de que la extensión de la superficie corporal total afectada se relaciona proporcionalmente con una elevada mortalidad, en nuestro caso ocurrió el fallecimiento del paciente con síndrome de Stevens-Johnson, o sea, con menos del 10% de la superficie corporal dañada, atribuible a los antecedentes de alcoholismo crónico, así como a la infección micótica sobreañadida en el mismo, que también está presente en diferentes investigaciones publicadas por diferentes autores junto a los trastornos hidro-electrolíticos, el desequilibrio ácido-base, las hemorragias digestivas, el edema pulmonar, los fenómenos embólicos y la uveítis, entre otras complicaciones.^{4,6,8,10} La laboriosidad de un colectivo multidisciplinario y entrenado harán posible que el diagnóstico precoz permita una más eficiente conducta terapéutica en tales enfermos.

Síndrome de Steven-Jhonson. Lesiones necrolíticas de menos del 10% de la superficie corporal con predominio de la orificitis y las lesiones vasculíticas



Figura 1. Intensa Orificitis



Figura 2. Lesiones de necrólisis



Figura 3. Vasculitis



Figura 4. Necrólisis tóxica epidérmica

- Lesiones de necrólisis epidérmica (predominante), interesa más del 54% de la superficie corporal
- Lesiones vasculíticas, sobre todo en región del tronco anterior, miembros inferiores, cara y cuello



Figura 5. *Necrólisis extensa*



Figura 6. *Vesículas múltiples*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rzany B, Monkenhaupt M, Baur S, Schroder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exudativum multiforme majus, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Pharmacol*. 1996; 49: 769-73.
2. Halevy S, Ghislain P, Mockenhaupt M, Fagot J, Bouwes J, Sidoroff H, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Europe and Israel. *JAAD*. [serie en Internet]. 2007 [Citado 15 nov 2007]; 10: 1016. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/01909622>.
3. Laguna C, Martín B, Torrijos A, García-Melgares ML, Febrer I. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2006 abr; 97(3): 177-85.
4. Carrillo-Esper R, Elizondo-Argueta S, Sánchez-Zúñiga MJ, Visoso-Palacios P, Cedillo-Torres H, Carrillo-Córdova JR. Toxic Epidermal Necrolysis. *Gac Med México*. 2006 Jul-Aug; 142(4): 337-40.
5. García-Doval I, Roujeau JC, Cruces-Prado MJ. Necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualización terapéutica. *Actas Dermosifiliogr*. 2000; 91: 541-51.
6. Valdés Mesa S, Planas Pavón M, Benítez Martínez R. Necrólisis toxica epidérmica. Particularidades de su atención. *Rev Cubana Med Milit*. [serie en Internet]. 2007 [Citado 15 nov 2007]; 36(3): [aprox. 4p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol36_3_07/mil307su.html.
7. Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho Ch, Sheu HH. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes and management. *Cornea*. 2007 feb; 26(2): 123-9.
8. Dipl JS, Fagot JP, Dial PS, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effect of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR study. *JAAD*. [serie en Internet]. 2007 Aug [Citado 15 nov 2007]; 10: 1016. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=652464149&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=f5e4e9e6a6aa89df77390a5b7009af51.

9. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. Allergol Int. 2006 mar, 55(1):9-16.
10. Castillo-Rivadeneira W, Cortez Franco F, Rodrigues-Borrelli S, Rodrigues Gonzáles L. Necrólisis epidérmica toxica. Dermatol Peruana. [serie en Internet]. 2001[Citado 15 nov 2007]; 11(1): [aprox. 5p.]. Disponible en:
http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/dermatologia/v11_n1/necrolisis.htm.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente del ISCM-VC. E-mail: lcruz@capiro.vcl.sld.cu.
2. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Verticalizado en Medicina Intensiva. E-mail: ericprendes2006@yahoo.com.
3. Licenciada en Enfermería. Instructora del ISCM-VC. E-mail: belkis1004@yahoo.es.